

0070233/1233)-(0070233/54022P-
 0070233/30)-(0070233/24)-
 0070233/12+233-211)-
 0070233/12+233-233)-
 0070233/12+233-207)-(0070233/020)-
 0070233/12+233-207)-(0070233/020)-



Veröffentlichungsnummer: 0 389 898 A3

BC

ENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 90105051.8
 Anmeldetag: 17.03.90

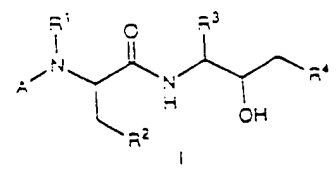
Int. Cl. 5: C07K 5/02, C07K 5/06,
 C07D 233/64, A61K 37/64

- Priorität: 28.03.89 CH 1118/89
- Veröffentlichungstag der Anmeldung
 03.10.90 Patentblatt 90/40
- Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE
- Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
 Recherchenberichts: 08.05.91 Patentblatt 91/19

- Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
 Postfach 3255
 CH-4002 Basel(CH)
- Erfinder: Branca, Quirico, Dr.
 Lenzgasse 2
 CH-4006 Basel(CH)
 Erfinder: Märki, Hans Peter, Dr.
 Seltisbergerstrasse 75
 CH-4059 Basel(CH)
 Erfinder: Neidhart, Werner, Dr.
 Oltmannstrasse 14
 W-7800 Freiburg im Breisgau(DE)
 Erfinder: Ramuz, Henri, Prof. Dr.
 Rheinparkstrasse 3
 CH-4127 Birsfelden(CH)
 Erfinder: Wostl, Wolfgang, Dr.
 Im Strick 2
 W-7889 Grenzach-Wyhlen(DE)
- Venreter: Kellenberger, Marcus, Dr. et al
 Grenzacherstrasse 124 Postfach 3255
 CH-4002 Basel(CH)

Peptidartige Aminosäurederivate mit reninhemmender Wirkung.

Die Verbindungen der Formel



wie pharmazeutisch verwendbare Salze davon hemmen die Wirkung des natürlichen Enzyms Renin und können demnach in Form pharmazeutischer Präparate bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz verwendet werden. Sie können nach verschiedenen, an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

worin A, R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, in Form von optisch reinen Diastereomeren, Diastereomeregemischen, Racematen oder Gemischen von diastereomeren Racematen so-

EP 0 389 898 A3

0

07D 233/54 C2D5

3)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⊙

Veröffentlichungsnummer:

0 389 898

A2

3)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⊙

Anmeldenummer: 90105051.8

⊙

Int. Cl. C07K 5/02, C07K 5/06,
C07D 233/54, A01K 57/04

⊙

Anmeldetag: 17.03.90

Die Bezeichnung der Erfindung wurde geändert
(Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-III, 7.3)

Erfinder: Märki, Hans Peter, Dr.
Saltishornstrasse 75

No	références, formules, pages à photocopier, etc	No	classement
		1	C07D 233/54 C2D5
		2	INF C07K 5/06 A2+A1
		3	INF C07K 5/02 C
4	p 1, 15-16 (ex 4) claims	4	INF C07D 403/12 + 233 + 207
5	p 1, 16 (ex 5) claims	5	INF C07D 401/12 + 233 + 211
6	p 1 16 (ex 6) claims	6	INF C07D 403/12 + 235 + 233
7	p 1, claims	7	INF C07D 231/12 B3
8		8	INF C07D 277/30
9		9	INF C07D 335/24

Verbindungen, ferner diese enthaltende Arzneimittel und die Herstellung solcher Arzneimittel, sowie die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bzw. bei der Verbesserung der Gesundheit, insbesondere bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

Die nachstehenden Definitionen der in der vorliegenden Beschreibung verwendeten allgemeinen Ausdrücke besitzen ihre Gültigkeit unabhängig davon, ob die fraglichen Ausdrücke allein oder in Kombination aufscheinen.

Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Ausdruck "Alkyl" bedeutet geradkettige und verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1-8, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl,

Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen. Der Ausdruck "Alkoxy" bedeutet Alkylathergruppen, worin der Ausdruck "Alkyl" die obige Bedeutung hat wie Methoxy, Aethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, t-Butoxy und dergleichen. Der Ausdruck "Cycloalkyl" bedeutet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffreste mit 3-8, vorzugsweise 3-6, Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen. Der Ausdruck

"heterocycloalkyl" betrifft in ähnlicher Weise gesättigte, 3-8-gliedrige, vorzugsweise 5- oder 6-gliedrige, cyclische Kohlenwasserstoffreste, in welchen eine oder zwei Methylengruppen durch ein oder zwei Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls durch Alkyl, Phenylalkyl, Alkanoyl oder Alkanoyloxy substituierte Stickstoffatome ersetzt sind, wie Piperidiny, Pyraziny, N-Benzylpyraziny, Morphinyl, N-Methylpiperidinyl, N-Benzylmorpholinyl und dergleichen. Der Ausdruck "Alkanoyl" bedeutet den Säurerest einer geradkettigen oder verzweigten Alkansäure mit 1-8, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatomen, wie Formyl, Acetyl,

Propionyl, Butyryl, Valeryl, Isovaleryl und dergleichen. Der Ausdruck "Aryl" bezeichnet einen gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Alkanoyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylcarbonylamino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro ein- oder mehrfach substituierten mono- oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6-14 Kohlenstoffatomen, wie Phenyl, α - oder β -Naphthyl, Indenyl, Anthryl oder

Phenanthryl und dergleichen. Der Ausdruck "Arylalkyl" bezeichnet geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Arylgruppen ersetzt sind, wie Benzyl, Diphenylmethyl, Trityl, α - oder β -Naphthylmethyl, 2-Phenyläthyl, 3-Phenyl-2-propyl, 4-Phenyl-3-butyl, 2-(α - oder β -Naphthyl)äthyl, 3-(α -Naphthyl)-2-propyl, 4-(α -Naphthyl)-3-butyl und dergleichen, wobei der aromatische Rest jeweils wie oben angegeben ein- oder mehrfach substituiert sein kann. Der Ausdruck "substituiertes Phenyl"

bezeichnet gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Alkoxyalkoxy, Alkanoyl, Alkanoyloxy, Hydroxy, Halogen oder Trifluormethyl ein- oder mehrfach substituiertes Phenyl, wie 4-Hydroxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Aethoxyäthoxyphenyl und dergleichen. Beispiele für gegebenenfalls substituiertes Benzimidazolonyl sind Benzimidazolonyl, 3-Methylbenzimidazolonyl, 3-Isopropylbenzimidazolonyl, 3-Butylbenzimidazolonyl, 3-Morpholinobenzimidazolonyl, 3-Benzylbenzimidazolonyl und dergleichen. Der Aus-

druck "5- oder 6-gliedriger Heterocyclen" betrifft gesättigte 5- oder 6-gliedrige Heterocyclen mit mindestens einem Stickstoffatom und gegebenenfalls einem zusätzlichen Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom als Ringglieder, wie Piperidiny, Pyraziny, Morphinyl, Thiomorpholinyl, Pyrrolidiny, Thiazolidiny, Imidazolidiny, Oxazolidiny und dergleichen. Der Ausdruck "5- oder 6-gliedriges Lactam" betrifft cyclische Amide geradkettiger oder verzweigter Alkansäuren. Der Ausdruck "5- oder 6-gliedriges Imid" betrifft in ähnlicher

Weise cyclische Diamide von zweibasischen Säuren, wie Bernsteinsäure, Glutarsäure, Phthalsäure und dergleichen.

Der Ausdruck "substituiertes Amino" bedeutet eine durch Alkyl, Arylalkyl, Alkanoyl, Alkoxy-carbonyl oder Arylalkoxy-carbonyl mono- oder di-substituierte oder eine gegebenenfalls durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl- oder Alkanoyloxy-substituiertes Stickstoffatom

unterbrochene C₁-C₆-Alkylen disubstituierte Aminogruppe. Der Ausdruck "Acyl" betrifft die Acylgruppe einer Carbonsäure, eines Halbesters der Kohlensäure, einer gegebenenfalls N-substituierten Carbamin- oder Thiocarbaminsäure, eines gegebenenfalls N-substituierten Oxalamids, einer Sulfonsäure oder einer gegebenenfalls N-substituierten Amidosulfonsäure, insbesondere solche mit den Teilformeln R¹-CO-, R¹-O-CO-, (R¹)(R²)N-CO-, (R¹)(R²)N-CS-, (R¹)(R²)N-CO-CO-, R¹-SO₂-, oder (R¹)(R²)N-SO₂-, worin R¹ einen

unsubstituierten oder substituierten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls mit Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino oder Alkanoyloxyamino funktionalisierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18, vorzugsweise 10, Kohlenstoffatomen, einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen, heteroaromatischen, aromatisch-aliphatischen oder heteroaromatisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18, vorzugsweise 10, Kohlenstoffatomen

oder einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest bedeutet und R² Wasserstoff bedeutet oder die Bedeutung von R¹ besitzt. Der Ausdruck "Acyl" betrifft auch den einwertigen, über die Carboxylgruppe gebundenen Rest einer gegebenenfalls acylierten Aminosäure oder eines gegebenenfalls acylierten Dipeptids.

z.B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 2-Imidazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzoyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2-indolyl, 1-Benzyl-3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 4-Hydroxy-2-chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isocchinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isocchinolyl, 2-Chinoxalinyll, 2-Benzofuranyl, 2-Benzoxazolyl, 2-Benzthiazolyl, Benz[e]indol-2-yl, δ -Carbolin-3-yl und dergleichen.

Beispiele heteroaromatisch-aliphatischer Kohlenwasserstoffreste sind 2- oder 3-Pyrrolylmethyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl, 2-(2-, 3- oder 4-Pyridyl)äthyl, 4-Imidazolylmethyl, 2-(4-Imidazolyl)äthyl, 2-Indolylmethyl, 3-Indolylmethyl, 2-(3-Indolyl)äthyl, 2-Chinolylmethyl und dergleichen.

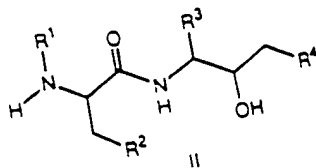
Ein gesättigter 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Rest hat mindestens ein Kohlenstoffatom, 1-3 Stickstoffatome und gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglied und ist mit einem seiner Ringkohlenstoffatome mit der Gruppe -CO- bzw. -O-CO-, >N-CO-, >N-CS-, >N-CO-CO-, -SO₂- oder >N-SO₂- verknüpft. Der Heterocyclus kann an einem seiner Kohlenstoffatome oder an einem Ringstickstoffatom durch Alkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, Phenyl oder Phenylalkyl, z.B. Benzyl, oder an einem seiner Kohlenstoffatome durch Hydroxy oder Oxo substituiert und/oder an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen benzannuiert sein. Beispiele solcher Reste sind Pyrrolidin-3-yl, 4-Hydroxypyrrolidin-2-yl, 5-Oxopyrrolidin-2-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, 1-Methylpiperidin-2-yl, 1-Methylpiperidin-3-yl, 1-Methylpiperidin-4-yl, Morphin-2-yl, Morphin-3-yl, Thiomorpholin-2-yl, Thiomorpholin-3-yl, 1,4-Dimethylpiperazin-2-yl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-, -3- oder -4-yl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-, -3- oder -4-yl, 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-yl und dergleichen.

Als Rest einer über die Carboxylgruppe gebundenen Aminosäure kommen natürliche α -Aminosäuren mit der L-Konfiguration, Homologe solcher Aminosäuren, z.B. worin die Aminosäureseitenkette um eine oder zwei Methylengruppen verlängert oder verkürzt ist und/oder eine Methylgruppe durch Wasserstoff ersetzt ist, substituierte aromatische α -Aminosäuren, z.B. substituiertes Phenylalanin oder Phenylglycin, worin der Substituent Alkyl, z.B. Methyl, Halogen, z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod, Hydroxy, Alkoxy, z.B. Methoxy, Alkanoyloxy, z.B. Acetoxy, Amino, Alkylamino, z.B. Methylamino, Dialkylamino, z.B. Dimethylamino, Alkanoylamino, z.B. Acetylamino oder Pivaloylamino, Alkoxy-carbonylamino, z.B. t-Butoxycarbonylamino, Arylmethoxycarbonylamino, z.B. Benzoyloxycarbonylamino und/oder Nitro sein kann und ein- oder mehrfach vorkommt, benzannuiertes Phenylalanin oder Phenylglycin, wie α -Naphthylalanin, oder hydriertes Phenylalanin oder Phenylglycin, wie Cyclohexylalanin oder Cyclohexylglycin, eine 5- oder 6-gliedrige cyclische benzannuierte α -Aminosäure, z.B. Indolin-2-carbonsäure oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, eine natürliche oder homologe α -Aminosäure, in der eine Carboxylgruppe in der Seitenkette in veresterter oder amidierter Form vorliegt, z.B. als Alkylestergruppe, wie Methoxycarbonyl oder t-Butoxycarbonyl, oder als Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl, wie Methylcarbamoyl, oder als Dialkylcarbamoylgruppe, wie Dimethylcarbamoyl, in der eine Aminogruppe der Seitenkette in acylierter Form vorliegt, z.B. als Alkanylamino, wie Acetylamin oder Pivaloylamino, als Alkoxy-carbonylamino-, wie t-Butoxycarbonylamino, oder als Arylmethoxycarbonylamino-, wie Benzoyloxycarbonylamino, oder in der eine Hydroxygruppe der Seitenkette in verätheter oder veresterter Form vorliegt, z.B. als Alkoxygruppe, wie Methoxy, als Arylalkoxygruppe, wie Benzoyloxy, oder als niedere Alkanoyloxygruppe, wie Acetoxy, oder Epimere solcher Aminosäuren, d.h. mit der unnatürlichen D-Konfiguration. Beispiele solcher Aminosäuren sind Glycin, Alanin, Valin, Norvalin, Leucin, Isoleucin, Norleucin, Serin, Homoserin, Threonin, Methionin, Cystein, Prolin, Trans-3- und Trans-4-Hydroxyprolin, Phenylalanin, Tyrosin, 4-Nitrophenylalanin, 4-Aminophenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, β -Phenylserin, Phenylglycin, α -Naphthylalanin, Cyclohexylalanin, Cyclohexylglycin, Tryptophan, Indolin-2-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, Asparaginsäure, Asparagin, Aminomalonsäure, Aminomalonsäuremonoamid, Glutaminsäure, Glutaminsäuremono-t-butylester, Glutamin, N-Dimethylglutamin, Histidin, Arginin, Lysin, N-t-Butoxycarbonyl-Lysin, δ -Hydroxyl-Lysin, Ornithin, N-Pivaloylornithin, α,γ -Diaminobuttersäure oder α,δ -Diaminopropionsäure und dergleichen. Der über die Carboxylgruppe gebundene Rest der Aminosäure kann N-terminal zur Erhöhung der Stabilität der Verbindung der Formel I gegen enzymatischen Abbau durch Alkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, substituiert sein.

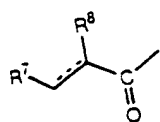
Der über die Carboxylgruppe gebundene Rest eines Dipeptids besteht aus zwei der oben erwähnten Aminosäuren.

Der Ausdruck "acylierte Aminosäure" bzw. "acyliertes Dipeptid" betrifft eine der oben erwähnten Aminosäuren bzw. ein Dipeptid aus zwei der oben erwähnten Aminosäuren, welche bzw. welches N-terminal durch den Acylrest einer Carbonsäure, eines Halbesters der Kohlensäure, einer gegebenenfalls N-substituierten Carbamin- oder Thiocarbaminsäure, eines gegebenenfalls N-substituierten Oxalamids, einer Sulfonsäure oder einer gegebenenfalls N-substituierten Amidosulfonsäure substituiert ist.

Der Ausdruck "pharmazeutisch verwendbare Salze" umfasst Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure



20 worin R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung besitzen.
mit einem die Gruppe

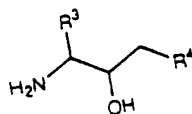


oder

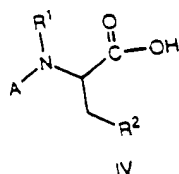
-Y-Z

(b)

25 worin R¹, R², Y, Z und die gestrichelte Linie die oben angegebene Bedeutung besitzen.
abgebenden Acylierungsmittel umgesetzt, oder
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



30 worin R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung besitzen.
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



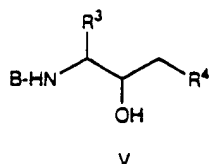
35 worin R¹, R² und A die oben angegebene Bedeutung besitzen.
oder einem aktivierten Derivat davon umgesetzt, oder
c) eine Verbindung der Formel I, worin Z Wasserstoff bedeutet und die übrigen Symbole die oben
angegebene Bedeutung besitzen, mit einer gegebenenfalls acylierten Aminosäure oder einem gegebenen-
falls acylierten Dipeptid umgesetzt, oder
d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine freie Aminogruppe enthält und/oder
90 Amino und/oder R² Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl oder Pyrazol-3-yl bedeutet, aus einer entsprechenden
Verbindung der Formel I, worin R¹ jedoch N-geschützte Aminogruppe enthält, und/oder aus einer der Formel I
entsprechenden Verbindung, worin R¹ jedoch N-geschütztes Amino und/oder R² N-geschütztes Imidazol-2-
imidazol-4-yl oder Pyrazol-3-yl bedeutet, die N-Schutzgruppe(n) abgespalten, oder
e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R¹ ein 5- oder 6-gliedriges Imid bedeutet

zweibasische Säure erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur. Geeignete Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Acetonitril, Dimethylformamid und dergleichen.

Die Acylierung einer der Formel I entsprechenden Verbindung, worin R^2 jedoch Wasserstoff und R^1 Alkyl, Alkoxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenylalkyl oder Phenylsulfonylalkyl bedeuten, mit einem den Rest R^2 abgebenden Acylierungsmittel erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden. Geeignete Acylierungsmittel sind Säurenalogenide, Säureanhydride, gemischte Anhydride, Säureazide, Ester, gemischte Ester und dergleichen. Die Umsetzung erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Die Reaktion kann in Gegenwart oder Abwesenheit eines Säurebindemittels, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Pyridin, Triäthylamin und dergleichen, durchgeführt werden.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Diese Verbindungen können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel III mit gegebenenfalls N-methyliertem Histidin, Leucin, Norleucin, Norvalin, Thiazolyalanin, Thienylalanin, Asparaginsäureäthylester, Glutaminsäure-t-butylester, Glutaminsäurebenzylester oder t-Butoxyserin umsetzt. Diese Umsetzung erfolgt ebenfalls nach in der Peptid-Chemie bekannten Methoden, d.h. unter den Reaktionsbedingungen, wie sie weiter oben für die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einem Dipeptid beschrieben sind.

Die Ausgangsstoffe der Formel III sind ebenfalls neu und Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Sie können beispielsweise hergestellt werden, indem man in einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin B eine Aminoschutzgruppe bedeutet, vorzugsweise t-Butoxycarbonyl oder Benzylloxycarbonyl, und R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung besitzen.

die Aminoschutzgruppe abspaltet.

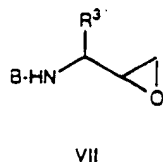
Die Abspaltung der N-Schutzgruppe erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und der Raumtemperatur mit einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, Trifluoressigsäure, und dergleichen. Geeignete Lösungsmittel sind Äther, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Alkohole wie Methanol, oder chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, und dergleichen.

Die Ausgangsstoffe der Formel IV sind bekannt oder können in Analogie zur Herstellung der bekannten Verbindungen erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel V sind ebenfalls neu und Gegenstand vorliegender Erfindung. Diejenigen, worin R^4 Amino oder die Gruppe $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ bedeutet, können beispielsweise durch Umsetzen einer Aminoverbindung der allgemeinen Formel



worin R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Epoxido der allgemeinen Formel



Zwischen diesen Werten ergibt den Maximalwert der Angiotensin I-Produktion.

In jeder Probe wird von der ermittelten Angiotensin I-Produktion der Grundwert der Angiotensin I-Produktion abgezogen. Die Differenz zwischen dem Maximalwert und dem Grundwert ergibt den Wert der maximalen Substrathydrolyse (= 100%) durch Renin.

Die Resultate werden als IC_{50} -Werte angegeben, welche diejenige Konzentration des Hemmers bezeichnen, bei welcher die enzymatische Aktivität um 50% gemindert wird. Die IC_{50} -Werte werden aus einer linearen Regressionskurve aus einem logit-log plot ermittelt.

Die in diesem Test erhaltenen Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle

Verbindung	IC_{50} -Werte in $\mu\text{Mol/l}$.
A	0,041
B	0,041
C	0,028
D	0,019
E	0,030
F	0,015
G	0,020

A = (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-(2-oxopiperidino)propyl]- α -[(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid.

B = (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-[(S)- α -[(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]-N-isopropylimidazol-4-propionamido]-2-hydroxypropyl]- α -[(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid.

C = (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-[(S)-1-[(S)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]-2-imidazol-4-yläthyl]methylanino]propyl]- α -[(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid.

D = (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-[(S)-3-(imidazol-4-yl)-2-hydrocinnamamido-N-methylpropionamido]propyl]- α -[(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid.

H-Phe-OH = L-Phenylalanin

H-Phe-His-OH = N-[(S)-2-Amino-3-phenylpropyl]-L-histidin

Boc = t-Butoxycarbonyl

Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl

Beispiel 1

63 mg (0.248 mmol) α -[(S)-1-Amino-2-cyclohexyläthyl]-1-piperidinäthanol (α R: α S = 5:1) in 10 ml Acetonitril werden mit 0.085 ml Hünigbase, 110 mg BOP und 100 mg Boc-Phe-His-OMe versetzt. Die erhaltene Lösung wird anschliessend 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird das Rohprodukt zur Reinigung mit einem 10:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel an Kieselgel chromatographiert, wobei man 50 mg (33%) t-Butyl [(S)- α -{[(S)-1-[[[(1S,2R,2S = 5:1)]-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-piperidinopropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-phenäthyl]carbamat als Harz erhält. MS: 639 (M + H)⁺.

In analoger Weise wurde durch Umsetzen von 183 mg (0.715 mmol) (R:S = 5:1)- α -[(S)-1-Amino-2-cyclohexyläthyl]morpholinäthanol mit 288 mg (0.715 mmol) Boc-Phe-His-OH 130 mg (28%) t-Butyl [(S)- α -{[(S)-1-[[[(1S,2R,2S = 5:1)]-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-morpholinopropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamat als Schaum erhalten. MS: 641 (M + H)⁺.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte α -[(S)-1-Amino-2-cyclohexyläthyl]-1-piperidinäthanol (α R: α S = 5:1) wurde wie folgt hergestellt:

600 mg (2.22 mmol) t-Butyl [(1S,2R:S = 9:1)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3-epoxypropyl]carbamate, welches nach der von S.W. Rosenberg et al. in J. Med. Chem. 30, 1224 (1987) beschriebenen Methode aus 2-t-Butoxycarbonylamino-3(S)-cyclohexylpropylaldehyd [weicher seinerseits nach der von J. Boger et al. in J. Med. Chem., 28, 1779 (1985) beschriebenen Methode hergestellt worden war] hergestellt worden war, in 10 ml Äthanol werden mit 0.658 ml (6.7 mmol) Piperidin versetzt, und das erhaltene Gemisch anschliessend 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man Äther und Wasser zu, trennt die beiden Phasen, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und chromatographiert den verbleibenden Rückstand nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck mit einem 10:1-Gemisch von Chloroform und Methanol als Eluierungsmittel an Kieselgel. Auf diese Weise werden 600 mg (76%) t-Butyl [(1S)-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-piperidinopropyl]carbamate (2R,2S = 5:1) als weisser Festkörper erhalten. MS 355 (M + H)⁺.

600 mg (1.69 mmol) t-Butyl [(1S)-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-piperidinopropyl]carbamate werden in 6 ml 5.2N Salzsäure in Dioxan gelöst und anschliessend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingedampft, mit 25%iger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Trocken und Eindampfen der Ätherextrakte liefern 400 mg (93%) α -[(S)-1-Amino-2-cyclohexyläthyl]-1-piperidinäthanol (α R: α S = 5:1) als Harz. MS 236 (M + H₂O)⁺.

In analoger Weise wie oben beschrieben, wurden durch Umsetzen von 600 mg (2.22 mmol) t-Butyl [(1S,2R:S = 9:1)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3-epoxypropyl]carbamate mit 0.4 ml (4.4 mmol) Morpholin 700 mg (89%) t-Butyl [(1S,2R,2S = 5:1)-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-morpholinopropyl]carbamate als Öl erhalten. MS 338 (M + H₂O)⁺, die durch Rühren in 5.2N Salzsäure in Dioxan in 465 mg (90%) (R:S = 5:1)- α -[(S)-1-Amino-2-cyclohexyläthyl]morpholinäthanol in Form eines Öls übergeführt wurden. MS: 156 (M - Morpholinomethyl)⁺.

Beispiel 2

58 mg (0.2 mmol) α -[(S)-1-Amino-2-cyclohexyläthyl]-N-äthyl-N-phenylaminoäthanol, welches durch Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit 5N Salzsäure in Dioxan aus t-Butyl [(1S,2R:S = 5:1)-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-äthylphenylamino]propyl]carbamate (hergestellt aus t-Butyl [(1S, 2R:S = 9:1)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3-epoxypropyl]carbamate und N-Äthylamidin in analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben] erhalten wurde, werden in 5 ml Acetonitril gelöst und mit 42 ml Hünigbase, 91 mg BOP und 100 mg 1-(t-Butoxycarbonyl)-N-[(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamoyl]-L-histidin versetzt. Anschliessend wird das erhaltene Reaktionsgemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird zwischen gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Essigester verteilt, und die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Chromatographie

gegossen, mit Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographie des erhaltenen Rückstands an 100 g Kieselgel mit einem Gemisch von Methylenchlorid und Isopropanol als Eluierungsmittel liefert 4,95 g Benzyl [(2S,3S)-3-amino-2-hydroxybutyl]carbamat als amorphen Festkörper, MS 321 (M + H).

Umsetzen von Benzyl [(2S,3S)-3-amino-2-hydroxybutyl]carbamat mit 1-(t-Butoxycarbonyl)-N-[(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamoyl]-L-histidin und Abspalten der Boc-Schutzgruppe am Imidazoring mit Kaliumcarbonat in Methanol, in analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben, liefert Benzyl [(2S,3S)-4-cyclohexyl-3-[(S)- α -(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]imidazol-4-propionamido]-2-hydroxybutyl]carbamate als amorphen Festkörper, MS 688 (M + H).

Beispiel 4

408 mg (0,565 mmol) (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]- α -(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]-3-t-butoxycarbonylimidazol-4-propionamid werden in 5,5 ml Methanol gelöst, mit 23 mg Kaliumcarbonat versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft, und der Rückstand an 35 g Kieselgel mit einem Gemisch von Methylenchlorid und Isopropanol als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei man 280 mg (80%) (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]- α -(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]imidazol-4-propionamid als amorphen Festkörper erhält, MS 622 (M + H).

Das als Ausgangsstoff eingesetzte (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]- α -(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]-3-t-butoxycarbonylimidazol-4-propionamid wurde wie folgt hergestellt:

1,6 g (4,0 mmol) t-Butyl [(S)-3-amino-(S)-2-(t-butyldimethylsiloxy)-1-(cyclohexylmethyl)propyl]carbamate werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur mit 1,12 ml Triäthylamin und 0,68 ml 4-Brombuttersäureäthylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wird danach 3 Stunden bei 95° gerührt, abgekühlt, anschliessend auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand an 20 g Kieselgel mit einem Gemisch von Methylenchlorid und Isopropanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Auf diese Weise erhält man 1,543 g t-Butyl [(1S,2S)-2-(t-butyldimethylsiloxy)-1-(cyclohexylmethyl)-3-[[3-(äthoxycarbonyl)propyl]amino]propyl]carbamate als Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

1,24 g (2,41 mmol) t-Butyl [(1S,2S)-2-(t-butyldimethylsiloxy)-1-(cyclohexylmethyl)-3-[[3-(äthoxycarbonyl)propyl]amino]propyl]carbamate werden in 15 ml Äthanol gelöst und mit 5,0 ml 1N Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wird danach 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend auf Wasser gegossen, mit Essigsäure auf pH 4,5 angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographie des Rückstands an 15 g Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel liefert 687 mg 4-[[[(2S,3S)-3-(1-t-Butoxyformamido)-2-(t-butoxydimethylsiloxy)-3-(cyclohexylmethyl)propyl]amino]buttersäure in Form eines zähen Öls, welches direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

0,6 g (1,23 mmol) 4-[[[(2S,3S)-3-(1-t-Butoxyformamido)-2-(t-butoxydimethylsiloxy)-3-(cyclohexylmethyl)propyl]amino]buttersäure wird in 2 ml Methylenchlorid gelöst und bei -20° zu einer Lösung von 285 mg EDC und 200 mg HOBt in 13 ml Methylenchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend innerhalb von 15 Minuten auf Raumtemperatur aufgewärmt, 17 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschliessend auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand an 10 g Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches von Methylenchlorid und Isopropanol als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei man 480 mg t-Butyl [(1S,2S)-2-(t-butyldimethylsiloxy)-1-(cyclohexylmethyl)-3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]carbamate als Öl erhält, welches direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

0,62 g (1,28 mmol) t-Butyl [(1S,2S)-2-(t-butyldimethylsiloxy)-1-(cyclohexylmethyl)-3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]carbamate wird in einem Reaktionsgefäss aus Polypropylen in 9 ml Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur mit 1,2 ml 40%iger wässriger Fluorwasserstoffsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach auf 2N Natriumdicarbonatlösung gegossen

H) Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Propionamide wurden wie folgt hergestellt:

(S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-[methyl-(3-(phenylsulfonyl)propyl)amino]propyl]-α-(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]-3-t-butoxycarbonylimidazol-4-propionamid

Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 und 2 durch Umsetzen von t-Butyl [(1S,2R,S=9:1)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3-epoxypropyl]carbamate mit N-Methyl-3-(phenylsulfonyl)propylamin. Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure (90%ig) in Methylenchlorid und Umsetzen des erhaltenen (2S,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-[methyl-(3-(phenylsulfonyl)propyl)amino]-2-butanols mit 1-(t-Butoxycarbonyl)-N-[(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamoyl]-L-histidin hergestellt.

(S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-[methyl-(6-(2-oxo-1-benzimidazolindinyl)hexyl)amino]propyl]-α-(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]-3-t-butoxycarbonylimidazol-4-propionamid

Diese Verbindung wurde ebenfalls in Analogie zu Beispiel 1 und 2 durch Umsetzen von t-Butyl [(1S,2R,S=9:1)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3-epoxypropyl]carbamate mit 1-[6-(Methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon. Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit 90%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid und Umsetzen des erhaltenen 1-[6-[(1S,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-cyclohexylbutyl]methylamino]hexyl]-2-benzimidazolinons mit 1-(t-Butoxycarbonyl)-N-[(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamoyl]-L-histidin hergestellt.

(S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-[[4-(2-äthoxyäthoxy)phenäthyl]methylamino]propyl]-α-(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]-3-t-butoxycarbonylimidazol-4-propionamid

Auch diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 und 2 durch Umsetzen von t-Butyl [(1S,2R,S=9:1)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3-epoxypropyl]carbamate mit 4-(2-Aethoxyäthoxy)-N-methylphenäthylamin. Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit 1N Salzsäure in Dioxan und Umsetzen des erhaltenen (2S,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-[[4-(2-äthoxyäthoxy)phenäthyl]methylamino]-2-butanols mit 1-(t-Butoxycarbonyl)-N-[(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamoyl]-L-histidin hergestellt.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Amine wurden wie folgt hergestellt:

N-Methyl-3-(phenylsulfonyl)propylamin

25,5 g (71,9 mMol) 3-(Phenylsulfonyl)-1-propanol-4-methylbenzolsulfonat [vgl. H.O. Fong et al., Can. J. Chem., 57, 1206 (1979)] werden in 45 ml Methylamin gelöst und 24 Stunden bei 80° und 1000 kPa gerührt. Danach wird das Methylamin unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei man 14,1 g N-Methyl-3-(phenylsulfonyl)propylamin als Öl erhält. MS: 214 (M + H).

4-(2-Aethoxyäthoxy)-N-methylphenäthylamin

90,12 g (1 Mol) 2-Aethoxyäthanol in 1,3 l Pyridin werden bei 0° - 5° innerhalb von 15 Minuten mit 114,5 g (1 Mol) Methansulfonchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt und dann am Hochvakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 1 l Essigester aufgenommen, und die organische Lösung mit 2N Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene Methansulfonsäure-2-äthoxyäthylester wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

3,06 g 55%ige Natriumhydriddispersion in Öl werden mit Hexan gewaschen und mit 85 ml Dimethylformamid überschlüsselt. Dann werden unter Eiskühlung 17,0 g (71,6 mMol) t-Butyl [4-hydroxyphenäthyl]carbamate [vgl. F. Rocchiccioli et al., Tetrahedron, 34, 2917 (1978)] zugegeben, und das Reaktionsgemisch 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 0° wird eine Lösung von 12,04 g (71,6 mMol) Methansulfonsäure-2-äthoxyäthylester in 85 ml Dimethylformamid innerhalb von 10 Minuten zugefroren, und das Reaktionsgemisch anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktions-

wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand mit einem 14:1 0,1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel an 30 g Kieselgel chromatographiert. Kristallisation des so erhaltenen Rohprodukts (80 mg) aus Äther/Hexan liefert 62 mg 1-Butyl-[(2S,3S)-4-cyclohexyl-3-[(R)-2-[(S)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]-3-imidazol-4-yl]-propionamido]-2-hydroxybutyl]isopropylcarbamat als weissen Festkörper, Schmelzpunkt 81°, MS: 696 (M + H).

Beispiel 9

Ein Gemisch von 100 mg (0,168 mMol) (RS)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-isopropylamino]propyl]- α -(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]imidazol-4-propionamid, 10 ml Tetrahydrofuran, 1 ml Triäthylamin und 0,065 ml (0,5 mMol) Capronsäurechlorid wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft und dreimal mit 100 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 2N Natriumcarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit einem 20:1 0,1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel an 30 g Kieselgel chromatographiert, wobei 57 mg (RS)-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-N-isopropylhexanamido]- α -(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]imidazol-4-propionamid als Schaum erhalten werden, MS: 694 (M + H).

Beispiel 10

In analoger Weise wie in Beispiel 7 beschrieben, wurde durch Umsetzen von (S,S)- β -Amino- α -(methylamino)methylcyclohexylpropanol mit 1-(t-Butoxycarbonyl)-N-[(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamoyl]-L-histidin und Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit Kaliumcarbonat in Methanol (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-[(S)-1-[(S)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]-2-imidazol-4-yläthyl]methylamino]propyl]- α -(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]imidazol-4-propionamid in Form eines weissen Festkörpers, Schmelzpunkt 118°, MS: 935 (M + H), als polarere Komponente, sowie (RS)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-(methylamino)propyl]- α -(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]imidazol-4-propionamid als weniger polare Komponente erhalten.

Beispiel 11

120 mg (0,2 mMol) (RS)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-(methylamino)propyl]- α -(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]imidazol-4-propionamid werden, in analoger Weise wie in Beispiel 7 beschrieben, mit 1-(t-Butoxycarbonyl)-N-(t-butoxycarbonyl)-L-histidin umgesetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingedampft, und der Rückstand in 20 ml 36N Salzsäure in Dioxan 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft, und der Rückstand in analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben mit Hydrozimsäurechlorid umgesetzt. Aufarbeiten des Reaktionsgemisches, ebenfalls in analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben, liefert ein Rohprodukt, welches mit einem 140:1 0,1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel an 30 g Kieselgel chromatographiert wird. Kristallisation des so erhaltenen Rohprodukts (77 mg) aus Methylenchlorid/Hexan liefert (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-[(S)-3-(imidazol-4-yl)-2-hydrocinnamido]-N-methylpropionamido]propyl]- α -(R)- α -(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamido]imidazol-4-propionamid als weissen Festkörper, Schmelzpunkt 109°, MS: 837 (M + H).

Beispiel 12

In analoger Weise wie in Beispiel 7 beschrieben, wurde durch Umsetzen von (S,S)- β -Amino- α -(methylamino)methylcyclohexylpropanol mit 1-(t-Butoxycarbonyl)-N-(t-butoxycarbonyl)-L-histidin und Ab-

EP 0 389 898 A2

Butoxycarbonylamino-3(S)-cyclohexylpropylidenol in 5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Danach wird das Kühlbad entfernt, das Gemisch noch 3 Stunden stehen gelassen, dann auf Eis gegossen und dreimal mit 120 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterextrakte werden mit 60 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie des erhaltenen Rohprodukts (390 mg) an 35 g Kieselgel unter Verwendung eines 95:5-Gemisches von Toluol und Essigester als Eluierungsmittel liefert 170 mg t-Butyl [(1S,2RS)-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-nitropropyl]carbamate als Öl. MS: 317 (M + H).

In analoger Weise wie in Beispiel 7 beschrieben, wurde durch Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit Salzsäure in Dioxan aus t-Butyl [(1S,2RS)-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-nitropropyl]carbamate und Umsetzen des intermediär erhaltenen [(1S,2RS)-2-Amino-1-(cyclohexylmethyl)-4-nitrobutan-3-ols mit 1-(t-Butoxycarbonyl)-N-[(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamoyl]-L-nisidin das (S)-N-[(1S,2RS)-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-nitropropyl]-α-[(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]-3-t-butoxycarbonylimidazol-4-propionamid erhalten, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel A

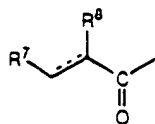
Eine sterilfiltrierte wässrige Lösung von t-Butyl [(S)-α-[(S)-1-[(1S,2S)-3-[(S)-1-(S)-α-(1-t-butoxyformamido)hydrocinnamamido]-2-imidazol-4-yläthyl)methylcarbamoyl]-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamate wird unter Erwärmen mit einer sterilen Gelatinelösung, welche als Konservierungsmittel Phenol enthält, unter aseptischen Bedingungen so vermischt, dass 1,0 ml Lösung folgende Zusammensetzung hat:

t-Butyl [(S)-α-[(S)-1-[(1S,2S)-3-[(S)-1-(S)-α-(1-t-butoxyformamido)hydrocinnamamido]-2-imidazol-4-yläthyl)methylcarbamoyl]-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamate	3,0 mg
Gelatine	150,0 mg
Phenol	4,7 mg
dest. Wasser bis zu	1,0 ml

Die Mischung wird unter aseptischen Bedingungen in Vialen zu 1,0 ml abgefüllt.

Beispiel B

Man löst 5 mg t-Butyl [(S)-α-[(S)-1-[(1S,2S)-3-[(S)-1-(S)-α-(1-t-butoxyformamido)hydrocinnamamido]-2-imidazol-4-yläthyl)methylcarbamoyl]-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamate in 1 ml einer wässrigen Lösung mit 20 mg Mannit. Die Lösung wird sterilfiltriert und unter aseptischen Bedingungen in eine 2 ml Ampulle gefüllt, tiefgekühlt und lyophilisiert. Vor Gebrauch wird das Lyophilisat in 1 ml destilliertem Wasser oder 1 ml physiologischer Salzlösung gelöst. Die Lösung wird intramuskulär oder intravenös angewendet. Diese Formulierung kann auch in Doppelkammerspritzenampullen abgefüllt werden.



(a)

und $-Y-Z$ (b)

bedeuten, worin R^5 Alkyl, Alkoxyalkyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenylalkyl oder Phenylsulfonylalkyl und R^6 Alkyl, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenylalkyl oder Phenylsulfonylalkyl, Alkanoyl, Alkoxy-carbonyl, Arylalkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiertes Benzimidazolonyl oder den Rest einer gegebenenfalls acylierten Aminosäure oder eines gegebenenfalls acylierten Dipeptids oder R^5 und R^6 zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, ein 5- oder 6-gliedriges Lactam oder ein 5- oder 6-gliedriges Imid bedeuten, mit der Massgabe, dass A nicht die Gruppe (b) bedeuten kann, wenn R^5 Alkanoyl, Alkoxy-carbonyl oder Arylalkoxy-carbonyl bedeutet, die gestrichelte Linie eine zusätzliche Bindung bedeuten kann, R^7 Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl oder Naphthyl und R^8 Wasserstoff, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl-carbonylalkyl, Cycloalkyl-carbonylalkyl, Heterocycloalkyl-carbonylalkyl, Aryl-carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, substituiertes Aminocarbonylalkyl, Aminoalkyl-carbonylalkyl, substituiertes Aminoalkyl-carbonylalkyl, Aminoalkylsulfonylalkyl, substituiertes Aminoalkylsulfonylalkyl, Alkoxy-carbonylhydroxyalkyl, Alkyl-carbonylhydroxyalkyl, Cycloalkyl-carbonylhydroxyalkyl, Heterocycloalkyl-carbonylhydroxyalkyl, Aryl-carbonylhydroxyalkyl, Aminocarbonylhydroxyalkyl, substituiertes Aminocarbonylhydroxyalkyl, Diäthoxyphosphoroxoalkyl, Diphenyloxyphosphoroxoalkyl, Arylalkyl, Alkoxy-carbonylamino, Arylalkoxy-carbonylamino, Alkylthioalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Arylthioalkyl, Arylsulfonylalkyl, Arylalkylthioalkyl, Arylalkylsulfonylalkyl oder Arylalkylsulfonylalkyl bedeuten, mit der Massgabe, dass R^5 nicht Alkoxy-carbonylamino oder Arylalkoxy-carbonylamino bedeuten kann, wenn R^7 Phenyl, Benzyl oder α -Naphthyl bedeutet, Y den N-terminal mit Z verbundenen, bivalenten Rest von gegebenenfalls N- und oder α -methyliertem Phenylglycin, Cyclohexylglycin, Phenylalanin, Cyclohexylalanin, 4-Fluorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, Tyrosin, O-Methyltyrosin, α -Naphthylalanin oder Homophenylalanin und Z Wasserstoff oder Acyl bedeuten.

in Form von optisch reinen Diastereomeren, Diastereomeregemischen, diastereomeren Racematen oder Gemischen von diastereomeren Racematen sowie pharmazeutisch verwendbare Salze dieser Verbindungen

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R^7 Wasserstoff bedeutet.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R^8 Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl oder Thiazol-4-yl, vorzugsweise Imidazol-4-yl bedeutet.

4. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-3, worin R^3 Cyclohexylmethyl bedeutet.

5. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-4, worin R^4 die Gruppe $-N(R^5)(R^6)$ bedeutet.

6. Verbindungen gemäss Anspruch 5, worin R^5 Alkyl, vorzugsweise Methyl, und R^6 den Rest einer gegebenenfalls acylierten Aminosäure oder eines gegebenenfalls acylierten Dipeptids, vorzugsweise den acylierten Rest von Histidin oder Phenylalanin oder den acylierten Rest des Dipeptids aus Histidin und Phenylalanin, oder R^5 und R^6 zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom ein 5- oder 6-gliedriges Lactam bedeuten.

7. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-6, worin A die Gruppe (a) bedeutet.

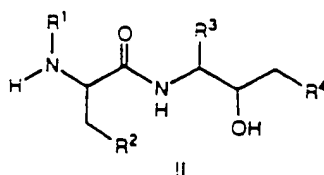
8. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-7, worin R^7 Phenyl oder substituiertes Phenyl, vorzugsweise Phenyl, bedeutet.

9. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-8, worin R^8 Alkyl-carbonylalkyl, Aminoalkyl-carbonylalkyl, substituiertes Aminoalkyl-carbonylalkyl, Aminoalkylsulfonylalkyl, substituiertes Aminoalkylsulfonylalkyl oder Alkylsulfonylalkyl, vorzugsweise Alkyl-carbonylalkyl oder Alkylsulfonylalkyl, besonders bevorzugt C_1-C_4 -Alkyl-carbonylmethyl oder C_1-C_4 -Alkylsulfonylmethyl, bedeutet.

10. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-6, worin A die Gruppe (b) bedeutet, worin Y den N-terminal mit Z verbundenen, bivalenten Rest von Phenylalanin bedeutet.

11. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-6 und 10, worin Z die Gruppe $R^4-O-CO-$ bedeutet, worin R^4 einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise einen gesättigten, aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen heteroaromatischen Rest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, bedeutet.

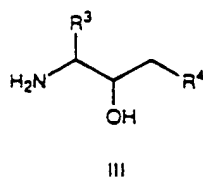
12. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-9, worin R^1 Wasserstoff, R^2 Imidazol-4-yl, R^3



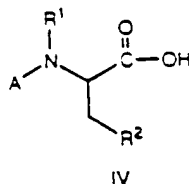
worin R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einem die Gruppe



worin R⁷, R⁸, Y, Z und die gestrichelte Linie die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen abgebenden Acylierungsmittel umsetzt, oder
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R¹, R² und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, oder einem aktivierten Derivat davon umsetzt, oder

c) eine Verbindung der Formel I, worin Z Wasserstoff bedeutet und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer gegebenenfalls acylierten Aminosäure oder einem gegebenenfalls acylierten Dipeptid umsetzt, oder

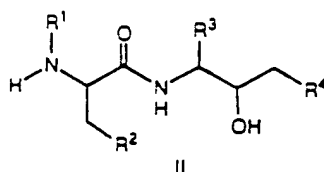
d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine freie Aminogruppe enthält und/oder R⁴ Amino und/oder R² Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl oder Pyrazol-3-yl bedeutet, aus einer entsprechenden Verbindung der Formel I, worin A eine N-geschützte Aminogruppe enthält, und/oder aus einer der Formel I entsprechenden Verbindung, worin R⁴ jedoch N-geschütztes Amino und/oder R² N-geschütztes Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl oder Pyrazol-3-yl bedeutet, die N-Schutzgruppe(n) abspaltet, oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R⁴ ein 5- oder 6-gliedriges Imid bedeutet,

die gestrichelte Linie eine zusätzliche Bindung bedeuten kann, R⁷ Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl oder Naphthyl und R⁸ Wasserstoff, Alkoxy-carbonylaalkyl, Alkylcarbonylaalkyl, Cycloalkylcarbonylaalkyl, Hetero-cycloalkylcarbonylaalkyl, Arylcarbonylaalkyl, Aminocarbonylaalkyl, substituiertes Aminocarbonylaalkyl, Aminoalkylcarbonylaalkyl, substituiertes Aminoalkylcarbonylaalkyl, Aminoalkylsulfonyaalkyl, substituiertes Aminoalkylsulfonyaalkyl, Alkoxy-carbonylhydroxyalkyl, Alkylcarbonylhydroxyalkyl, Cycloalkylcarbonylhydroxyalkyl, Hetero-cycloalkylcarbonylhydroxyalkyl, Arylcarbonylhydroxyalkyl, Aminocarbonylhydroxyalkyl, substituiertes Aminocarbonylhydroxyalkyl, Dialkoxyphosphonoxyalkyl, Dihydroxyphosphonoxyalkyl, Arylalkyl, Alkoxy-carbonylamino, Arylalkoxy-carbonylamino, Alkylthioalkyl, Alkylsulfonyaalkyl, Alkylsulfonyaalkyl, Arylthioalkyl, Arylsulfonyaalkyl, Arylsulfonyaalkyl, Arylalkylthioalkyl, Arylalkylsulfonyaalkyl oder Arylalkylsulfonyaalkyl bedeuten, mit der Massgabe, dass R⁴ nicht Alkoxy-carbonylamino oder Arylalkoxy-carbonylamino bedeuten kann, wenn R⁷ Benzyl, Benzyl oder α -Naphthyl bedeutet, Y den N-terminal mit Z verbundenen, divalenten Rest, gegebenenfalls N- und oder α -methyltem Phenylglycin, Cyclohexylglycin, Phenylalanin, Cyclohexylalanin, 4-Fluorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, Tyrosin, O-Methyltyrosin, α -Naphthylalanin oder Homophenylalanin und Z Wasserstoff oder Acyl bedeuten.

in Form von optisch reinen Diastereomeren, Diastereomerengemischen, diastereomeren Racematen oder Gemischen von diastereomeren Racematen sowie von pharmazeutisch verwendbaren Salzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

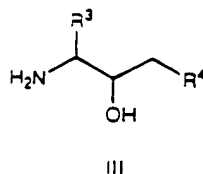


worin R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem die Gruppe



worin R⁷, R⁸, Y, Z und die gestrichelte Linie die oben angegebene Bedeutung besitzen, abgebenden Acylierungsmittel umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

bis zu 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise einen gesättigten, aliphatischen Kohlenwasserstoff rest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen heteroaromatischen Rest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, bedeutet.

12 Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1-9, worin R¹ Wasserstoff, R² Imidazol-4-yl, R³ Cyclohexylmethyl, R⁴ die Gruppe -N(R⁵)(R⁶), R⁵ Methyl, R⁶ den acylierten Rest von Histidin oder Phenylalanin oder den acylierten Rest des Dipeptids aus Histidin und Phenylalanin, R⁷ Phenyl und R⁸ oder C₁-C₄-Alkylcarbonylmethyl oder C₁-C₄-Alkylsulfonylmethyl bedeuten.

13 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-[(2-oxopiperidino)propyl]-α-(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid herstellt.

14 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-[(S)-α-(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]-N-isopropylimidazol-4-propionamido]-2-hydroxypropyl]-α-(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid herstellt.

15 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-[(S)-α-(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]-2-imidazol-4-äthyl]methylamino]propyl]-α-(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid herstellt.

16 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-[(S)-α-(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]-N-methylpropionamido]propyl]-α-(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid herstellt.

17 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man t-Butyl [(S)-α-[(S)-1-[(1S,2S)-3-[(S)-α-(R)-α-(1-t-butoxyformamido)hydrocinnamamido]-2-imidazol-4-yläthyl]methylcarbonyl]-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxypropyl]carbonyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbonyl]phenäthyl]carbamat herstellt.

18 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man t-Butyl [(S)-α-[(S)-1-[(1S,2S)-3-[(S)-α-(R)-α-(1-t-butoxyformamido)hydrocinnamamido]-3-imidazol-4-ylpropionamido]-4-cyclohexyl-2-hydroxybutyl]methylcarbonyl]phenäthyl]carbamat herstellt.

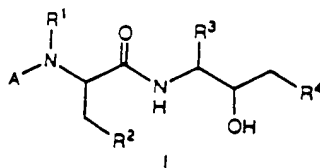
19 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (S)-N-[(1S,2S)-1-(Cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-phthalimidopropyl]-α-(R)-α-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid herstellt.

20 Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Verwendung bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Aminosäurederivat der Formel I in Anspruch 1, in Form eines optisch reinen Diastereomeren, eines Diastereomeren-gemisches, eines diastereomeren Racemates oder eines Gemisches von diastereomeren Racematen, oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer solchen Verbindung in eine galenische Darreichungsform bringt.

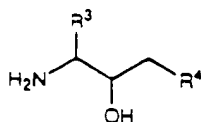
21 Verwendung eines Aminosäurederivats der Formel I in Anspruch 1, in Form eines optisch reinen Diastereomeren, eines Diastereomeren-gemisches, eines diastereomeren Racemates oder eines Gemisches von diastereomeren Racematen, oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes einer solchen Verbindung zur Herstellung von Mitteln gegen Bluthochdruck und oder Herzinsuffizienz.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat: GR

1 Verfahren zur Herstellung von Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel

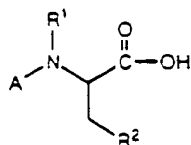


worin R¹ Wasserstoff oder Methyl, R² Äthyl, Propyl, Isopropyl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Pyrazol-3-yl, Thiazol-4-yl, Thien-2-yl, Aethoxycarbonyl, t-Butylcarbonylmethyl, Benzylloxycarbonylmethyl oder t-Butoxy, R³ Isobutyl, Cyclohexylmethyl oder Benzyl, R⁴ Nitro, Amino oder eine Gruppe der Formel -N(R⁵)(R⁶) und A eine der Gruppen



III

worin R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



IV

worin R^1 , R^2 und A die oben angegebene Bedeutung besitzen, oder einem aktivierten Derivat davon umgesetzt, oder

c) eine Verbindung der Formel I, worin Z Wasserstoff bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer gegebenenfalls acylierten Aminosäure oder einem gegebenenfalls acylierten Dipeptid umgesetzt, oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine freie Aminogruppe enthält und/oder R^1 Amino und/oder R^2 Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl oder Pyrazol-3-yl bedeutet, aus einer entsprechenden Verbindung der Formel I, worin A eine N-geschützte Aminogruppe enthält, und/oder aus einer der Formel I entsprechenden Verbindung, worin R^1 jedoch N-geschütztes Amino und/oder R^2 N-geschütztes Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl oder Pyrazol-3-yl bedeutet, die N-Schutzgruppe(n) abgespalten, oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R^1 ein 5- oder 6-gliedriges Imid bedeutet, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R^1 Amino bedeutet, mit einem Anhydrid einer zweibasischen Säure umgesetzt, oder

f) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R^3 Alkyl, Alkoxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenylalkyl oder Phenylsulfonalkyl und R^4 Alkyl, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenylalkyl oder Phenylsulfonalkyl, Alkanoyl, Alkoxy-carbonyl, Arylalkoxy-carbonyl oder den Rest einer gegebenenfalls acylierten Aminosäure oder eines gegebenenfalls acylierten Dipeptids bedeuten, eine der Formel I entsprechende Verbindung, worin R^3 jedoch Wasserstoff und R^4 Alkyl, Alkoxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenylalkyl oder Phenylsulfonalkyl bedeuten, mit einem den Rest R^4 abgebenden Acylierungsmittel umgesetzt, und

g) erwünschtenfalls ein Gemisch diastereomerer Racemate in die diastereomeren Racemate oder optisch reinen Diastereomeren aufzutrennen, und/oder

h) erwünschtenfalls ein Diastereomergemisch in die optisch reinen Diastereomeren aufzutrennen und/oder

i) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt.

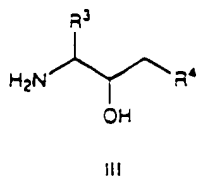
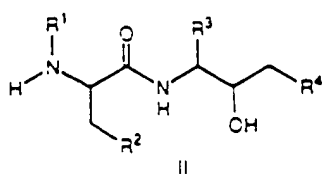
2. Verfahren gemäss Anspruch 1, worin R^1 Wasserstoff bedeutet.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R^2 Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl oder Thiazol-4-yl, vorzugsweise Imidazol-4-yl, bedeutet.

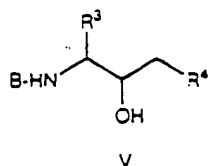
4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1-3, worin R^3 Cyclohexylmethyl bedeutet.

5. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1-4, worin R^4 die Gruppe $-N(R^5)(R^6)$ bedeutet.

6. Verfahren gemäss Anspruch 5, worin R^5 Alkyl, vorzugsweise Methyl, und R^6 den Rest einer gegebenenfalls acylierten Aminosäure oder eines gegebenenfalls acylierten Dipeptids, vorzugsweise den acylierten Rest von Histidin oder Phenylalanin oder den acylierten Rest des Dipeptids aus Histidin und Phenylalanin, oder R^5 und R^6 zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom ein 5- oder 6-gliedriges



und



worin B eine Aminoschutzgruppe, vorzugsweise t-Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl, R¹ Wasserstoff
 oder Methyl, R² Äthyl, Propyl, Isopropyl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Pyrazol-3-yl, Thiazol-4-yl, Thien-2-yl
 20 Äthoxycarbonyl, t-Butylcarbonylmethyl, Benzyloxycarbonylmethyl oder t-Butoxy, R³ Isobutyl, Cyclohexyl-
 methyl oder Benzyl, R⁴ Nitro, Amino oder eine Gruppe der Formel -N(R⁵)(R⁶) bedeuten, worin R⁵ Alkyl,
 Alkoxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenylalkyl oder Phenylsulfonylalkyl und R⁶ Alkyl,
 Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenylalkyl oder Phenylsulfonylalkyl, Alkanoyl, Alkoxycar-
 25 bonyl, Arylalkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Benzimidazolonyl oder den Rest einer gegebenen-
 falls acylierten Aminosäure oder eines gegebenenfalls acylierten Dipeptids oder R⁵ und R⁶ zusammen mit
 dem sie verbindenden Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, ein 5- oder 6-gliedriges
 Lactam oder ein 5- oder 6-gliedriges Imid bedeuten.